

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

PCT

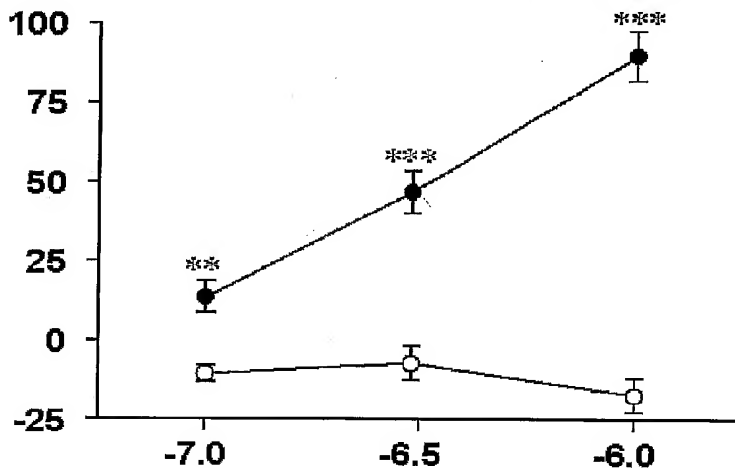
(10) 国際公開番号  
WO 2005/072739 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/522, (72) 発明者; および  
A61P 25/06 // C07D 473/12, 473/06 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹内 恵  
(TAKEUCHI, Megumi). 高山 真 (TAKAYAMA, Makoto). 白倉 史郎 (SHIRAKURA, Shiro). 加瀬 廣  
(KASE, Hiroshi).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001634
- (22) 国際出願日: 2005 年 1 月 28 日 (28.01.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-019496 2004 年 1 月 28 日 (28.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵  
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番  
1 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

[続葉有]

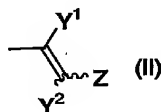
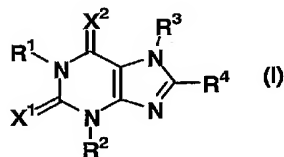
(54) Title: DRUG FOR TREATING MIGRAINE

(54) 発明の名称: 片頭痛の治療剤



(57) Abstract: Disclosed is a drug for treating migraine which contains, as an active constituent, a xanthine derivative represented by the formula (I) below or a pharmacologically acceptable salt thereof. (In the formulae, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may be the same or different and respectively represent a hydrogen atom, a lower alkyl, a lower alkenyl or a lower alkynyl; R<sup>4</sup> represents a cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> or one represented by the above formula (II); and X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> may be the same or different and respectively represent an oxygen atom or a sulfur atom.)

(57) 要約: 「化学式を挿入」 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>または上記式(II)を表し、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す) 例えば上記式(I)で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤等を提供する。





SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

### 片頭痛の治療剤

#### 技術分野

本発明は、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤に関する。

#### 背景技術

片頭痛 (Migraine) は、4～72 時間続く頭痛発作であり、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等を伴う [メルクマニュアル第 17 版、168 章；日本神経学会治療ガイドライン；頭痛国際分類第 2 版 (International Classification of Headache Disorders-II : ICHD-II)、2004 年]。片頭痛の病態生理および発生機序のひとつとして、浅側頭動脈を含む頭蓋外血管および／または頭蓋内血管の血管拡張が提唱されている [アーカイブス・ニューロロジー・サイキアトリー (Arch. Neurol. Psychiatr.)、第 39 巻、p.737-763 (1938 年)；セファラジア (Cephalalgia)、第 1 巻、p.143-147 (1981 年)；内科、第 81 巻、p.601-609 (1998 年)；内科、第 81 巻、p.639 (1998 年)]。また、血液脳関門を通過しないセロトニン受容体 5-HT<sub>1</sub> (5-ヒドロキシトリプタミン 1) の親水性アゴニストである麦角アルカロイドおよびスマトリプタン (sumatriptan) は、脳血管平滑筋のセロトニン受容体 5-HT<sub>1</sub> に作用して拡張した血管を収縮させることから、片頭痛の治療に有効であることが知られている [アナリス・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス (Ann. N. Y. Acad. Sci.)、第 600 巻、p.587-600 (1990 年)；ニューロロジー (Neurology)、第 43 巻、p.S43-S47 (1993 年)]。

これらのことから、頭蓋外血管および／または頭蓋内血管の血管拡張を抑制することにより、片頭痛の治療が可能であると考えられている。

一方、片頭痛発作の 1 時間後、片頭痛患者の血漿中におけるアデノシンの濃度が平常時と比較して平均 68%増加していること、およびアデノシンによりアデノシン A<sub>2</sub> 受容体が賦活化されると血小板によるセロトニンの取り込みがアデノシンの濃度依存的に抑制され、結果としてセロトニンの急激な放出による血管拡張が引き起こされること [カナディアン・ジャーナル・オブ・ニューロロジカル・サイエンス (Can. J. Neurol. Sci.)、第 2 巻、p.55-58 (1998 年)]、片頭痛患者にアデノシン増強剤を静脈投与することにより、片頭痛発作が誘発されること [メディカル・ジャーナル・オブ・オーストラリア (Med. J. Aust.)、第 162 巻、p.389-390 (1995 年)] 等が知られている。また、アデノシンは強力な血管拡張作用を有することが知られており、片頭痛時の血管拡張作用およびアデノシン誘発の血管拡張作

用に、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体およびアデノシン A<sub>2B</sub> 受容体が関与することが知られている [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー・ハート・アンド・サーキュラトリー・フィジオロジー (Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.)、第 280 巻、p.2329-2335 (2001 年)]。これらのことから、アデノシン誘発の血管拡張を抑制することにより、片頭痛の治療が可能であると考えられている。

また、特異性は低いもののアデノシン拮抗作用を有するカフェインは片頭痛を緩和させる働きを有するが、副作用として精神依存性があり、カフェイン禁断性頭痛を引き起こすことが知られている (「ペイン (Pain)」、1991 年、第 44 巻、p.151-155 および「ドラッグズ (Drugs)」、1998 年、第 49 巻、p.37-50 参照)。

アデノシン拮抗作用を有するピラゾール誘導体 (国際公開第 97/01551 号パンフレット)、アデノシン A<sub>1</sub> 受容体作動薬である GR79236 (「セファラジア (Cephalalgia)」、2002 年、第 22 巻、p.260-264 参照) 等が、片頭痛の治療効果を有することが知られている。

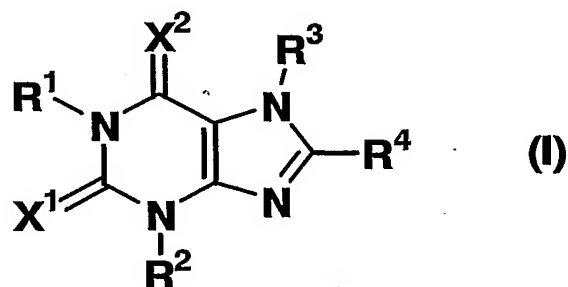
一方、後述する式(I)で表される化合物を含むキサンチン誘導体の多くは、例えばアデノシン A<sub>2</sub> 受容体拮抗作用、抗パーキンソン病作用、中枢興奮作用、神経変性抑制作用、抗うつ作用、抗喘息作用、骨吸収抑制作用、血糖降下作用、血小板増殖抑制作用等を有することが知られている [特公昭 47-26516 号公報、特開平 6-211856 号公報、特開平 6-239862 号公報、特開平 6-16559 号公報、国際公開第 92/06976 号パンフレット、国際公開第 94/01114 号パンフレット、国際公開第 95/23165 号パンフレット、国際公開第 99/12546 号パンフレット、国際公開第 99/35147 号パンフレット、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第 34 巻、p.1431 (1991 年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第 36 巻、p.1333 (1993 年)]。

### 発明の開示

本発明の目的は、例えばキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤等を提供することにある。

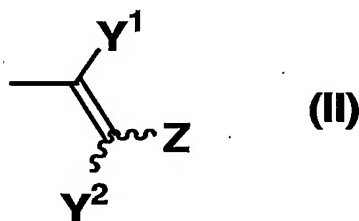
本発明は、以下の(1)～(7)に関する。

(1) 式(I)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、

$R^4$  はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、 $R^5$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $n$  は 0~4 の整数を表す) または式(II)

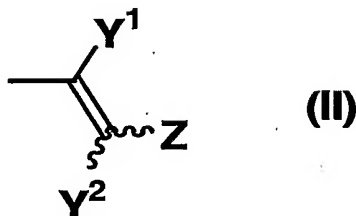


(式中、 $Y^1$  および  $Y^2$  は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $Z$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、

$X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤。

(2)  $X^1$  および  $X^2$  が酸素原子である上記(1)記載の片頭痛の治療剤。

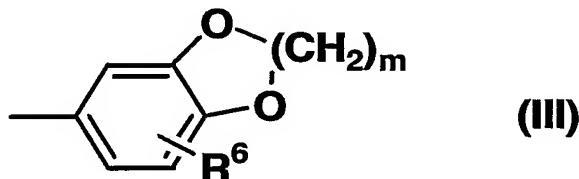
(3)  $R^4$  が式(II)



(式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Z$  はそれぞれ前記と同義である) である上記(1)または(2)記載の片頭痛の治療剤。

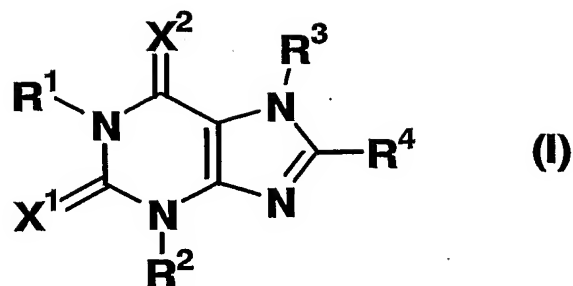
(4)  $Y^1$  および  $Y^2$  が水素原子である上記(3)記載の片頭痛の治療剤。

(5)  $Z$  が置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)



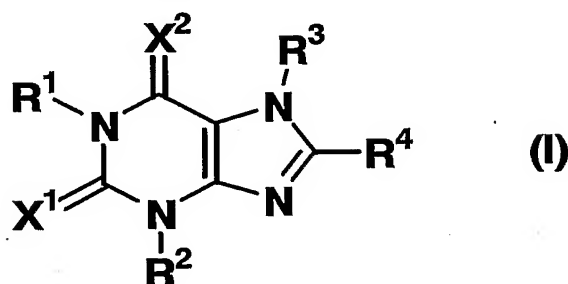
(式中、 $R^6$  は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$  は 1~3 の整数を表す) である上記(3)または(4)記載の片頭痛の治療剤。

(6) 式(I)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする片頭痛の治療方法。

(7) 片頭痛の治療剤の製造のための、式(I)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

式(I)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~6 のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~6 のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~6 のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等があげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

アリールとしては、例えば炭素数 6~14 のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、プリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサニル、1,4-ベンゾジオキサニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロベンゾピラニル等があげられる。

置換アリールおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の置換基があげられ、具体的には低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、スルホ、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン、低級アルケニルおよび低級アルキニルはそれぞれ前記と同義である。ジ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの 2 つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。アリールおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル等があげられる。アロイ

ルおよびアロイルオキシのアロイル部分としては、例えばベンゾイル、ナフトイル等があげられる。アリアルアルカノイルオキシのアリアルアルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル等があげられる。置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えばヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。ここで、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲンは前記と同義である。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。

化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物(I)の薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物(I)は、特公昭 47-26516 号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第 34 巻、p.1431 (1991 年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第 36 巻、p.1333 (1993 年)、WO92/06976、特開平 6-211856 号公報、特開平 6-239862 号公報、WO95/23165、特開平 6-16559 号公報、WO94/01114、WO99/12546、WO99/35147 等の開示された方法でまたはそれらに準じて製造することができる。各製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の片頭痛の治療剤に用いることができる。

化合物(I)の中には光学異性体等が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の片頭痛の治療剤に用いることができる。



化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1表

化合物番号	
1	
2	
3	
4	

以下に試験例により本発明の効果を具体的に説明する。

#### 試験例1：脳血管収縮作用

ペントバルビタールナトリウム (pentobarbital sodium) を静脈内投与することにより、イヌに麻酔を施した後、当該イヌを放血死させ、開頭した。

脳底動脈を摘出し、幅 2 mm 程度の脳血管平滑筋のリング標本を作製した。該リング標本を、約 2 mm 長に切断した注射針に絹糸で固定した。イージー・マグヌス装置 (型番：UC-2, いわしや岸本医科産業株式会社製) に設置したホルダーに注射針を固定し、37℃の栄養液中で標本に静止張力を 0.2 g (1.96 mN) かけて 60 分間以上安定化させた。イージー・マグヌス装置のバス (2 mL) 内に 10 mmol/L アデノシン水溶液を 2  $\mu$ L 添加して、脳血管平滑筋を弛緩させた後、試験化合物の 0.2 mmol/L ジメチルスルホキシド溶液を 1  $\mu$ L、0.4 mmol/L ジメチルスルホキシド溶液を 1  $\mu$ L、2 mmol/L ジメチルスルホキシド溶液を 0.7  $\mu$ L の順で累積添加した (試

験化合物添加群)。また、別途、試験化合物投与群と同様にして、試験化合物の代わりにジメチルスルホキシドのみを累積添加した(溶媒添加群)。脳血管平滑筋の収縮を、標本を固定したホルダーに連結したトランスデューサー(日本光電製)からひずみ圧力アンプ(日本光電製)を介し、レコーダー(横河製)上に記録した(n=6)。

脳血管収縮作用は、試験化合物のアデノシン誘発脳血管平滑筋弛緩に対する抑制率(%)として図1に示した。

上記の結果、以下のことが判明した。

アデノシンの添加により摘出した脳血管平滑筋の弛緩が認められ、化合物2の添加により、溶媒添加群に比してアデノシン誘発脳血管平滑筋弛緩が有意にかつ濃度依存的に抑制された。

以上の試験例1の結果から、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、脳血管拡張を抑制し、脳血管を収縮させる作用を有することが判明した。つまり、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、片頭痛の治療剤として有用であることが示唆された。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はそのまままたは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口(皮下、静脈内および筋肉内を含む)等の投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物等から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、その有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1~100mg/60kg/日、好ましくは 1~20mg/60kg/日を一日一回または数回に分けて投与するのが適当である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物2によるアデノシン誘発脳血管平滑筋弛緩の抑制効果を示したものである。縦軸はアデノシン誘発脳血管平滑筋弛緩の抑制率(%)を表し、横軸は添加した化合物2の濃度の対数(log[mol/L])を表す。グラフ上の各プロットの意味は、それぞれ以下の通りである。

—○—：溶媒投与群

—●—：化合物2投与群

\*\*：p<0.01 (Student's t-test) の有意差を表す

\*\*\*：p<0.001 (Student's t-test) の有意差を表す

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例によって本発明の様態を説明する。

##### 実施例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1の40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でん粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵を持った打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

処方	化合物1	20 mg
	ラクトース	143.4 mg
	馬鈴薯でん粉	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
		200 mg

## 実施例 2 : カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

化合物 2 の 200g、アビセル 995g およびステアリン酸マグネシウム 5g を常法により混合する。この混合物をカプセル充填機 (Zanasi 社製、LZ-64 型) により、ハードカプセル 4 号 (1 カプセルあたり 120mg 容量) に充填し、カプセル剤 (1 カプセルあたり活性成分 20mg を含有する) を得る。

処方	化合物 2	20 mg
	アビセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
		120 mg

## 実施例 3 : 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物 3 の 1g を精製ダイズ油 100g に溶解させ、精製卵黄レシチン 12g および注射用グリセリン 25g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000mL とし、練合・乳化する。得られた分散液を 0.2  $\mu$ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2mL ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2mg を含有する) を得る。

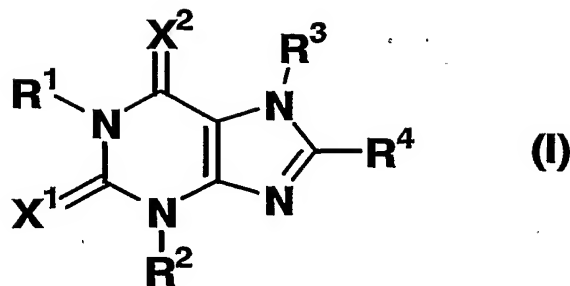
処方	化合物 3	2 mg
	精製ダイズ油	200 mg
	精製卵黄レシチン	24 mg
	注射用グリセリン	50 mg
	注射用蒸留水	1.72 mL
		2.00 mL

産業上の利用可能性

本発明により、例えばキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤等が提供される。

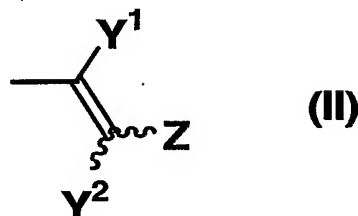
## 請求の範囲

## 1. 式(I)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、

R<sup>4</sup> はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、R<sup>5</sup> は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、n は 0~4 の整数を表す) または式(II)

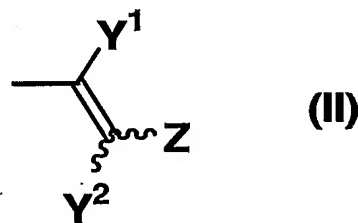


(式中、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する片頭痛の治療剤。

2. X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が酸素原子である請求の範囲 1 記載の片頭痛の治療剤。

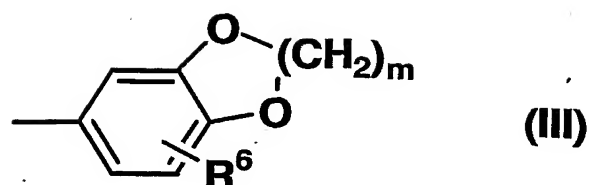
3. R<sup>4</sup> が式(II)



(式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> および Z はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載の片頭痛の治療剤。

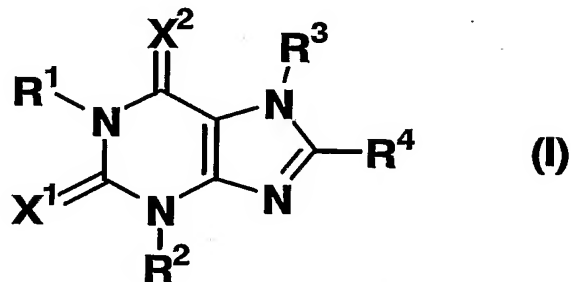
4. Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> が水素原子である請求の範囲 3 記載の片頭痛の治療剤。

5. Z が置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)



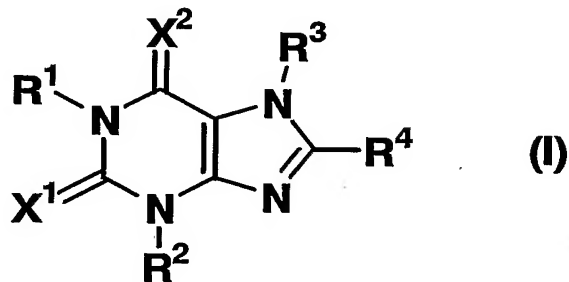
(式中、 $R^6$  は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$  は 1~3 の整数を表す) である請求の範囲 3 または 4 記載の片頭痛の治療剤。

6. 式(I)



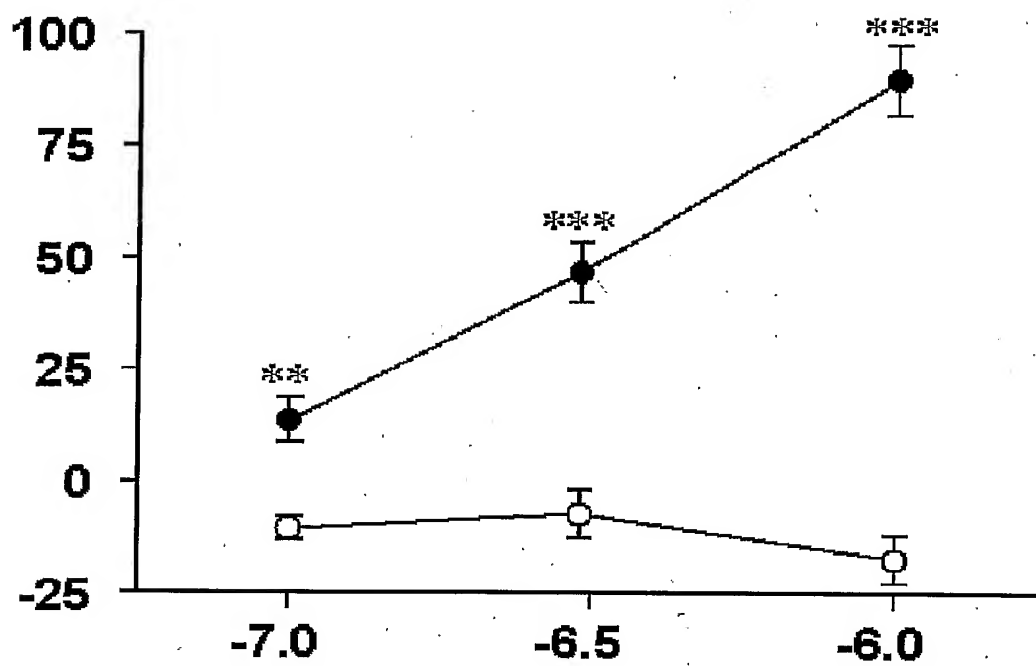
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサントシン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することの特徴とする片頭痛の治療方法。

7. 片頭痛の治療剤の製造のための、式(I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサントシン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

図 1



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/522, A61P25/06//C07D473/12, 473/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/522, A61P25/06//C07D473/12, 473/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JSTPLUS (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	VILLALON, Carlos M. et al., Effects of S9977 and dihydroergo tamine in an animal experimental model for migraine, Pharmac ological Research, 1992, Vol.25, No.2, p.125-137	1, 2, 7
X	JP 60-174788 A (アデール) 1985.09.09 全文参照 & EP 149578 A2 & FR 2558162 A1 & US 4599338 A & CA 1228353 A1 & AU 8537756 A1 & ZA 8500388 A & ES 539658 A1	1, 2, 7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 12.04.2005		国際調査報告の発送日 26.04.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 4P 9282 電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 6-211856 A (協和醗酵工業株式会社) 1994. 08. 02 全文参照 & US 5484920 A & US 5587378 A & EP 590919 A1 & NO 933452 A & CA 2107014 A	1 - 5, 7
Y	WO 92/06976 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1992. 04. 30 全文参照 & JP 2843671 B2 & US 5756735 A & EP 559893 A1 & CA 2094270 A	1 - 5, 7
Y	JP 2002-512246 A (ヘーリンガー インゲルハイム ファルマ コマンディットゲゼルシャフト) 2002. 04. 23 全文参照 & US 6187780 B1 & EP 1084123 A1 & WO 99/54331 A1 & DE 19816857 A1 & CA 2328264 A	1 - 5, 7
Y	JP 11-508267 A (藤沢薬品工業株式会社) 1999. 07. 21 全文参照 & WO 97/01551 A1	1 - 5, 7
Y	GUTIEU, R. et al., Adenosine and migraine, Canadian Journal of Neurological Sciences, 1998, Vol. 25, No. 1, p. 55-58	1 - 5, 7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 6 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001634

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/522, A61P25/06//C07D473/12, 473/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/522, A61P25/06//C07D473/12, 473/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JSTPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VILLALON, Carlos M. et al., Effects of S9977 and dihydroergotamine in an animal experimental model for migraine, Pharmacological Research, 1992, Vol.25, No.2, pages 125 to 137	1, 2, 7
X	JP 60-174788 A (ADIR), 09 September, 1985 (09.09.85), Full text & EP 149578 A2 & FR 2558162 A1 & US 4599338 A & CA 1228353 A1 & AU 8537756 A1 & ZA 8500388 A & ES 539658 A1	1, 2, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April, 2005 (12.04.05)

Date of mailing of the international search report

26 April, 2005 (26.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001634

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-211856 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 02 August, 1994 (02.08.94), Full text & US 5484920 A & US 5587378 A & EP 590919 A1 & NO 933452 A & CA 2107014 A	1-5,7
Y	WO 92/06976 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 April, 1992 (30.04.92), Full text & JP 2843671 B2 & US 5756735 A & EP 559893 A1 & CA 2094270 A	1-5,7
Y	JP 2002-512246 A (Boehringer Ingelheim Phama KG), 23 April, 2002 (23.04.02), Full text & US 6187780 B1 & EP 1084123 A1 & WO 99/54331 A1 & DE 19816857 A1 & CA 2328264 A	1-5,7
Y	JP 11-508267 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), Full text & WO 97/01551 A1	1-5,7
Y	GUIEU, R. et al., Adenosine and migraine, Canadian Journal of Neurological Sciences, 1998, Vol.25, No.1, pages 55 to 58	1-5,7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/001634

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.